

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002324

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 013 977.6
Filing date: 19 March 2004 (19.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 June 2005 (20.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

10 2004 013 977.6

Anmeldetag:

19. März 2004

Anmelder/Inhaber:

Cavis microcaps GmbH, 55129 Mainz/DE

Erstanmelder: Dr. Rainer P o m m e r s h e i m ,
55116 Mainz/DE**Bezeichnung:**Technischer Prozess sowie Anlage zur Herstellung
von Koazervatkapseln**IPC:**

B 01 J 13/08

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 21. April 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

19.03.2004

Dr. Rainer Pommersheim
Kupferbergterrasse 21
55116 Mainz

Technischer Prozess sowie Anlage zur Herstellung von Koazervatkapseln

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf einen Prozess und auf die entsprechende Anlage zur Herstellung von Mikrokapseln im großtechnischen Maßstab, für den Einsatz in der Lebensmitteltechnik, der Biotechnologie, der chemischen und/oder pharmazeutischen Industrie sowie der Medizin. Diese Kapseln werden in einem sogenannten Koazervat-Verfahren hergestellt. Sie können sowohl leblose Zusätze wie z. B. Feststoffe, Flüssigkeiten usw. enthalten aber auch lebende Zellen oder Mikroorganismen wie beispielsweise Bakterien.

In der technologischen Praxis aber auch in der Medizin ist es häufig erforderlich, Feststoffe, oder Flüssigkeiten aber auch lebende Zusätze wie beispielsweise Bakterien zu immobilisieren. Dies kann aus rein wirtschaftlichen Gründen erfolgen, weil auf diese Weise teure Wirkstoffe wiedergewonnen werden können, es kann aber auch prozesstechnisch bedingt sein, weil man dadurch empfindliche Zusätze vor dem umgebenden Medium schützen kann.

Beispielsweise kommt es in der Lebensmitteltechnik vor, dass einigen Produkten sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Stoffe zugesetzt werden. Wenn man diese Zusätze nicht vor dem in der Regel sauerstoffreichen und/oder feuchten Umgebungsmedium schützt, werden sie oxydiert wodurch sich die Haltbarkeit der Produkte erheblich reduziert. Derartige Zusätze können z.B. künstliche Aromen oder auch Feststoffe wie Eisen, Füllstoffe, lebende Bakterien usw. sein. Um zu gewährleisten, dass diese Zusätze bis zum Ende der Haltbarkeitsfrist der Lebensmittel den Vorgaben entsprechen, wird entweder die Frist relativ kurz gewählt oder die Stoffe in entsprechend höheren Dosierungen eingesetzt.

In anderen Fällen ist es beispielsweise erforderlich Stoffe in Medien einzusetzen, mit denen sie reagieren, was zu deren Zerstörung führen würde. Daher ist es wünschenswert, diese Stoffe zeitversetzt, d.h. erst unmittelbar vor der Anwendung mit den Umgebungsmedien in Kontakt zu bringen um so ihre maximale Effizienz zu gewährleisten. Derartige Zusätze können beispielsweise in Kosmetika enthaltene Wirkstoffe sein, die ihre Wirkung erst bei Hautkontakt entfalten, es könne aber auch Aromen sein, die erst beim Zerkauen der Lebensmittel freigesetzt werden.

Um Zellen, Enzyme oder auch andere Substanzen verkapseln zu können werden sie in der Regel einer flüssigen, zumeist wasserlöslichen Grundsubstanz beigemischt, die dann durch

geeignete Vorrichtungen vertropft wird. Die gebildeten Tropfen werden ausgehärtet und schließen den in ihnen gelösten oder suspendierten Stoff oder die Zellen mit ein. Dies kann entweder durch ein Vernetzen in einem Fällbad oder durch Änderung physikalischer Parameter wie z.B. Temperatur erfolgen. Die so gebildeten Kügelchen können anschließend beschichtet werden was eine Reihe weiterer Vorteile in Bezug auf Lagerfähigkeit oder Permeabilität und Stabilität der Kügelchen bietet. Da jedoch der erste Schritt, d.h. das Vertropfen der Grundsubstanz normalerweise mit Hilfe von Düsensystemen erfolgt ist es sehr schwierig auf diesem Wege sehr kleine Kügelchen herzustellen.

Eine Alternative hierzu bieten Verfahren, die ohne Düsen auskommen. Hierzu zählt das sogenannte Kozervat-Verfahren. Nach dieser Methode erhält man sehr kleine Partikel ohne zusätzliche Membranhülle.

Dem Koazervat - Verfahren liegt folgende Überlegung zu Grunde: Durch die Kombination mindestens zweier geeigneter Biopolymere in Lösung kann es durch eine entsprechende Änderung der Reaktionsbedingungen zu einer Phasentrennung kommen. Dabei scheidet sich eine polymerreiche Phase, das Gel von einer polymerarmen Phase, dem Sol, ab. Dieser Vorgang wird als Koazervatbildung bezeichnet. Handelt es sich bei den Polymeren um Polyelektrolyte entgegengerichteter Ladung, spricht man von komplexer Koazervation.

Ein geeignetes Polymerpaar hierzu ist z.B. Gelatine/Gummi-Arabicum. Dieses wird eingesetzt, um Mikroverkapselungen von Duftstoffen, Farbstoffen oder Ölen vorzunehmen. Dazu wird das zu verkapselnde Material als hydrophobe Phase in der Lösung der Polymere emulgiert. Das sich bildende Koazervat scheidet sich auf den Öltröpfchen ab und bildet die gewünschten Kapseln mit dem Öl als Kern. Durch eine günstige Wahl der Parameter, können dadurch Kapseln im Durchmesser bis hinunter zu wenigen Mikrometern erhalten werden.

Derzeit sind eine Reihe von Verfahren bekannt, die diesen Vorgang nutzen. Auch gibt es mehrere kommerziell erhältliche Produkte, die nach einem solchen Verfahren hergestellt werden. Am bekanntesten ist diesbezüglich das Durchschreibpapier. Hier werden kleine, tintengefüllte Kügelchen in einem Koazervat-Prozess erzeugt, die dann auf eine Folie aufgebracht werden. Durch Druck auf die Folie zerplatzen eine Reihe dieser Kügelchen und setzen die Tinte frei.

In der Fachliteratur gibt es zahlreiche Beispiele von Mikrokapseln die in einem Kozervat-Prozess hergestellt werden. So beschreibt beispielsweise die Offenlegungsschrift DE 196 44 343 A1 eine geschmacksneutrale Mikrokapsel mit einem Durchmesser von einigen μm , die

in einem Emulsionsprozess hergestellt wird und die als Lebensmittel- oder Futterzusatz, sowie als Transportsystem für Arzneimittel dienen kann. Hier werden Öle oder in diesem Öl lösliche Stoffe in einem Grundstoff beispielsweise Alginat emulgiert und daraus in einem weiteren Emulsionsprozess 0,5 – 20 μm große Kapseln geformt, die dann in der Lebensmittel- oder Pharmaindustrie eingesetzt werden können. Diese Kügelchen können aber aufgrund einer fehlenden zusätzlichen Beschichtung z.B. nicht in Citrat – haltigen Medien eingesetzt werden, da Citrat die Alginathülle dieser Kapseln zerstören würde. Auch ist hier kein technischer Prozess beschrieben, der eine großtechnische Herstellung der Kügelchen ermöglichen würde.

Die US Patentschrift Nr. 5,035,844 beschreibt eine Koazervat Prozess zur Herstellung druckempfindlicher Kopierpapiere. Hier wird eine Kombination aus Gelatine, Carboxymethylcellulose und ein zweites anionisches Polymer eingesetzt, wie z.B. ein polymethylmethylether/ Maleinanhydrid Kopolymer. Die Kapseln sind nicht für die Immobilisierung empfindlicher Materialien oder gar lebender Zusätze geeignet. Auch ist hier kein technischer Prozess zu deren Herstellung beschrieben.

Eine Kozervat-Methode zur Herstellung einer Licht- und Temperatur-stabilen Kapsel ist in der US Patentschrift 4,376,113 dargestellt. Hierbei kommen Gelatine, Gummi Arabicum Ethyl-Hydroxyethylcellulose zum Einsatz. Die Kapseln werden mit Glutardialdehyd gehärtet und können getrocknet werden. Auch diese Kapseln eignen sich kaum zur Immobilisierung empfindlicher oder lebender Zusätze. Auch ist der technische Prozess zu deren Herstellung nicht Gegenstand der Patents.

Der Großteil diese Verfahren bedient sich toxischer Stoffe oder sind von den Bedingungen für biotechnologische Erzeugnisse oder gar Lebensmittel völlig ungeeignet. Auch werden die Kapseln keiner zusätzlichen Beschichtung unterzogen und technische Prozesse die beschichtete Koazervat-Kapseln zum Gegenstand haben sind nicht bekannt.

Ausgehend von dieser Sachlage liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen Verfahren sowie die dazugehörige Anlage zu beschreiben, das es erstmals ermöglicht, Koazervat-Kapseln in großen Mengen, also großtechnisch herzustellen; die bei Bedarf im gleichen Prozess mit einer zusätzlich mehrlagiger Membranhülle versehen werden können.

Der erfindungsgemäße Herstellungsprozeß gliedert sich in zwei Abschnitte, der Formgebung und der Beschichtung.

Während der Formgebung wird das zu verkapselnde Material in einem mit Wasser nicht mischbaren flüssigem Stoff beispielsweise ein Fett oder Öl suspendiert. Danach werden in einem Emulsionsprozess unter Zugabe von Stoffen wie Wasser, Gelatine, Alginat, Glycerin und einem Fällreagenz z.B. Calciumchlorid Partikel hergestellt, die in ihrem Inneren das zu verkapselnde Material enthalten.

Die Beschichtung der so entstandene Gelpartikel erfolgt durch deren Eintauchen in die jeweiligen Beschichtungslösungen. Dies sind verdünnte wäßrige Lösungen von Polymeren mit anionischen bzw. kationischen Gruppen wie z.B. Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenimin, Carbocymethylcellulose, Alginat, Polyacrylsäure usw. die auf der Kapseloberfläche sogenannte Polyelektrolytkomplex-Schichten bilden. Durch wiederholtes Eintauchen der Partikel in diese Lösungen werden, wie in P 43 12 970.6 beschrieben, mehrere Lagen der Kapselhülle gebildet. Um während der Beschichtung ein Verkleben der Kügelchen zu verhindern und somit eine optimale Membranausbildung zu gewährleisten, müssen diese in Schwebelage gehalten werden. Dies kann erfindungsgemäß durch Rühren mit speziellen Rührwerken, sogenannten Visco-Jet Rührern erfolgen, man kann aber auch die Beschichtungsreagenzien tangential, mit hoher Geschwindigkeit in den Reaktor einleiten, so daß ähnlich einem Hydrozyklon eine Bewegung der Flüssigkeit erreicht wird, die die Kapseln verwirbelt. Zusätzlich kann zwischendurch mit einem geeigneten Detergenz gewaschen werden. Die erforderlichen Beschichtungs- bzw. Waschlösungen befinden sich in Vorrattanks und können entweder gebrauchsfertig oder als Konzentrat vorliegen.

Der Herstellungsprozeß läuft bei Temperaturen von 10° - 50° C und atmosphärischen Druck ab. Aus diesem Grund müssen einige der Gefäße, die im Prozess eingesetzt werden über eine Temperiermöglichkeit verfügen.

Fig. 1 zeigt eine Varianten eines Verfahrens sowie der dazugehörenden Anlagen zur großtechnischen Herstellung von Koazervat-Kapseln, die anschließend im gleichen Prozess mit einer mehrlagigen Hülle versehen werden können.

Natürlich sind auch weitere Varianten denkbar, wie beispielsweise eine Anlage, die mit einem Reaktor anstelle der hier dargestellten zwei auskommt.

Die Ausführung mit zwei Reaktoren zeichnet sich durch eine höhere Produktivität aus, da der Beschichtung der Kügelchen durchgeführt werden kann, während die Vertropfung der Flüssigkeit also die Formgebung weiterläuft.

Varianten mit einem Reaktor haben demzufolge eine geringere Produktivität, sind jedoch einfacher und vom apparativen Aufwand her günstiger auszuführen.

Der in Fig. 1 dargestellte technische Prozess gliedert sich in zwei Abschnitte: Die Herstellung unbeschichteter Partikel und die Beschichtung dieser Kügelchen. Je nach Bedarf können sowohl die unbeschichteten als auch die beschichteten Partikel verwendet und weiterverarbeitet werden. Der Prozess gestaltet sich wie folgt:

Das zu verkapselnde Material wird in einem ersten Schritt im Gefäß EG in eine mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit (beispielsweise ein Öl oder ein Fett) gelöst, suspendiert oder emulgiert. Verwendet man z.B. ein höher schmelzendes Fett, das erst erwärmt werden muss um flüssig zu werden muss EG mit einer Heizvorrichtung oder einem Heizmantel ausgestattet werden. EG besitzt ein Rührwerk dass so konstruiert sein muss, dass damit sowohl Lösungen oder Suspensionen als auch Emulsionen erzeugt werden können.

Im Gefäß WG das ebenfalls mit Heizvorrichtung und Rührwerk ausgestattet ist wird eine Lösung bestehend aus Wasser, Gelatine und z.B. Glycerin bei einer Temperatur von ca. 50° - 60° C zubereitet. Diese Lösung wird anschließend über die Ventile V4, V5, und V7 mittels der Pumpe P2 in der Reaktor FR befördert. Die Lösung im Inneren des Reaktors FR wird mit dem Wärmetauscher WT1 und dem Mantel des Reaktors oder einer anderen Temperiertvorrichtung auf ca. 50° - 60° C gehalten.

Anschließend wird EG über die Ventile RV und BV mit Druckluft beaufschlagt. Durch Öffnen des Ventils V gelangt die Lösung, Suspension oder Emulsion als mit Wasser nicht mischbare Phase in den Reaktor FR. Mit Hilfe des Rührwerks R2 wird daraus im Reaktor FR eine neue Emulsion erzeugt unter Beibehaltung einer Temperatur von ca. 50° - 60° C. Über die Dosierpumpe P1 wird anschließend aus dem Gefäß A langsam eine Na-Alginatlösung dieser neuen Emulsion zudosiert.

In einem weiteren Schritt wird das Gemisch im Reaktor FR auf ca. 10° - 20° C abgekühlt und aus dem Gefäß FB über die Ventile V2, V5, V7 mit Hilfe der Pumpe P2 ein Fällreagenz beispielsweise eine wässrige Calciumchloridlösung dem in FR befindlichen Gemisch beigelegt. Dadurch werden die vorhin entstandenen Partikel gefällt und stabilisiert. Auf diese Weise erhält man Partikel die je nach Prozessparameter Durchmesser zwischen einigen μm bis hin zu ca. 1 mm haben können. Im Inneren der Partikel befindet sich das Öl (oder Fett usw.), das den zu verkapselnden Stoff enthält. Außen sind die Kügelchen mit einer Ca-

Alginate-Schicht überzogen. Auf diese Weise können sie anschließend bei Bedarf wie andere Ca-Alginat Partikel auch beschichtet werden.

Zum Spülen kann der Reaktor FR über die Ventile V5 und V7 über P2 mit Wasser befüllt werden. Dieses kann entweder durch Öffnen des Ventils KH1 oder durch Abpumpen mittels P2 über V6 und V3 aus FR wieder entfernt werden.

Nachdem die Kügelchen ausgehärtet sind, kann demnach der zweite Verfahrensschritt, die Beschichtung erfolgen. Gemäß der erfindungsgemäßen Ausführung geschieht dies durch Umspülen der Kapseln abwechselnd mit einer kationischen und einer anionischen, verdünnten Polymerlösung. Dazwischen sind Waschschriffe vorgesehen. Die Partikel werden jeweils einige Minuten den Lösungen ausgesetzt, die wieder in die Vorratsbehälter zurückgepumpt werden kann. Wichtig ist daß die Kapseln während des gesamten Vorgang einer Art Fließbett, also in Schwebe gehalten werden, so daß sich die Membran rundherum ausbilden kann. Dies kann mittels spezieller Rührwerke geschehen, und/oder wie in den vorliegenden Ausführungen eingezeichnet, durch tangentiales Einleiten der Lösungen mit relativ hoher Geschwindigkeit, die an der Rohraustrittsöffnung mehrere Meter pro Sekunde betragen soll. Über die entsprechenden Wärmetauscher WT2 können die Flüssigkeiten temperiert werden. Nach beendeter Beschichtung werden die fertigen Membrankapseln gewaschen und aus dem Reaktionsgefäß ausgespült. Anschließend kann ein Trocknungsschritt erfolgen wodurch den Kapseln das Wasser entzogen wird. Das gewählte Trocknungsverfahren wird maßgeblich vom in den Kapseln eingeschlossenen Material bestimmt.

In der in Fig. 1 dargestellten Ausführung wird das Material aus FR durch Öffnen des Ventils KH1 in den zweiten Reaktor, BTR geleitet. Hier werden die Partikel erst einmal gewaschen. Hierfür werden die Kügelchen durch Öffnen des Ventile KH2 und VT abdekantiert. BTR ist konisch ausgestaltet um diesen Dekantierprozess zu erleichtern. Alternativ kann die überschüssige Flüssigkeit über das Ventils V25 und V9 durch die Pumpe P4 abgepumpt werden. Das zum Waschen erforderliche DI-Wasser wird über das Ventil V8, V22, und V26 mit Hilfe der Pumpe P3 in den Reaktor BTR gepumpt. Das Waschwasser kann danach wie vorhin beschrieben entweder abdekantiert oder abgepumpt werden. Das erste Beschichtungsreagenz, das Polykation 1 durch Öffnen des Ventils V11, V22, und V26 und durch Pumpen über die Pumpe P2 aus dem Vorratsgefäß PK1 in den Beschichtungsreaktor BTR befördert. Nach Erreichen eines entsprechenden Füllstandes in BTR kann durch Schließen von V22 und V23 geschlossen und Öffnen von V24 und V26 die Lösung im Kreis zirkuliert werden. Durch Rühren mit dem Rührwerk R4 werden die Partikel bei allen

Vorgängen in Schwebelösung gehalten. Nachdem die gebildeten Gelpartikel einige Minuten im Beschichtungsbad verbracht haben, wird die Lösung durch Schließen von V26 und Öffnen von V23 und V10 nach PK1 zurückgepumpt. Anschließend werden die Kügelchen durch Öffnen von V8, V22 und V26 mit DI-Wasser gewaschen, das durch Öffnen von V9, V25 mittels der Pumpe P4 wieder abgepumpt wird. Durch Schalten der entsprechenden Ventile wird danach in einem analogen Kreislauf der Reaktor BR mit der Detergenzlösung aus dem Vorratstank E gespült, und danach mit dem ersten Polyanion aus dem Behälter PA1, wonach 2-3 Waschschrirte folgen. Anschließend wird der Reaktor aus dem Gefäß PK2 mit der zweiten polykationischen Lösung versorgt, die dann auch wieder da hin zurückgepumpt wird. Dieser Prozeßablauf wird so lange in gleicher Weise mit den entsprechenden Reagenzien aus den Vorratsbehältern PA2 (zweites Polyanion) bzw. PA3 (drittes Polyanion) wiederholt bis die gewünschte Membran aufgebaut ist. Danach werden die Membrankapseln durch Öffnen des Kugelhahns KH2 und entsprechender Stellung der Ventile VT aus dem Reaktor gespült.

Die so erhaltenen Kügelchen können nachher einem Trockenschritt zugeführt werden. Sehr gute Ergebnisse wurden bei einer Wirbelschicht-Lufttrocknung erzielt.

Die gesamte Anlage kann mit herkömmlichen Reinigern durch entsprechendes Befüllen und Abpumpen der Lösungen gereinigt und desinfiziert werden.

Patentansprüche

1. Verfahren und Anlage zur Herstellung von Mikrokapseln zur Immobilisierung von chemischen Wirkstoffen, Proteinen, lebenden Zellen und/oder Mikroorganismen im großtechnischen Maßstab **dadurch gekennzeichnet, dass** das zu verkapselnde Material in einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit gelöst, suspendiert oder emulgiert wird und in dieser Form aus einem Mischbehälter in einen Reaktor befördert wird, wo daraus in einem Koazervat-Prozess Kugeln gebildet werden, die das Material einschließen und die ihrerseits anschließend im gleichen und/oder einem anderen Gefäß durch wiederholtes Umspülen mit entsprechenden Reagenzien, die aus unterschiedlichen Vorratsbehältern zugeführt werden, beschichtet werden können.
2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass es mehrere oder alle der folgenden Schritte umfasst, die auch mehrmals wiederholt werden können:
 - Lösen, Suspendieren oder Emulgieren des zu verkapselnden Materials in einem mit Wasser nicht mischbarem flüssigen Grundstoff
 - Befördern dieser Grundstoff Suspension, Emulsion oder Lösung in ein Reaktionsgefäß
 - Emulgieren dieser Suspension, Emulsion oder Lösung bei erhöhter Temperatur in einem weiteren Flüssigkeitsgemisch das beispielsweise Gelatine, Wasser und Glycerin enthält
 - Zudosieren einer Umhüllungslösung beispielsweise Na-Alginat zu der neuen Emulsion
 - Absenken der Temperatur der neuen Gemisches
 - Zudosieren eines Reagenzes beispielsweise Calciumchlorid, das die Umhüllungslösung (z.B. Alginat) fällt
 - Füllen der Tropfen
 - Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kügelchen in einer Waschflüssigkeit
 - Umspülen der Kügelchen mit einer polykationischen Polymerlösung und Ausbilden einer kationischen Ladung auf der Kugeloberfläche
 - Waschen der Kügelchen mit einer Waschflüssigkeit
 - Waschen der Kügelchen mit einer Detergenzlösung

- Umspülen der Kügelchen mit einer polyanionischen Polymerlösung und Ausbilden einer anionischen Ladung auf der Kugeloberfläche
- Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kügelchen in einer Waschflüssigkeit
- Abtrennen der Kügelchen aus dem umgebenden flüssigen Medium
- Trocknen der Kügelchen

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, dass der Grundstoff ein Fett oder ein Öl ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass die zu verkapselnde Material / Grundstoff- Suspension, Emulsion oder Lösung durch ein mechanisches Hilfsmittel vorzugsweise eine Förderschnecke oder eine Pumpe in ein Reaktionsgefäß befördert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass die zu verkapselnde Material / Grundstoff- Suspension, Emulsion oder Lösung pneumatisch in ein Reaktionsgefäß befördert wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass die Tropfen in der mit Wasser nicht mischbaren Phase das zu immobilisierende Material enthalten.

7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass die Tropfen durch Fällung mit Umhüllungsreagens überzogen werden.

Verfahren nach Anspruch 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass dieses Umhüllungsreagens ein Alginat-Salz ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 8 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen in den Reaktionslösungen in Schwebe gehalten werden

10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen in den Reaktionslösungen durch Rühren in Schwebe gehalten werden.

11. Verfahren nach Anspruch 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen in den Reaktionslösungen durch die Fließgeschwindigkeit des umgebenden Mediums in Schwebe gehalten werden.

12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen durch Umspülen mit geeigneten Polymerlösungen beschichtet werden.
13. Verfahren nach Anspruch 1 bis 12 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen während des Beschichtens in Schwebe gehalten werden.
14. Verfahren nach Anspruch 1 bis 13 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen während des Beschichtens durch Rühren in Schwebe gehalten werden.
15. Verfahren nach Anspruch 1 bis 14 dadurch gekennzeichnet, dass die umhüllten Tropfen während des Beschichtens durch die Fließgeschwindigkeit des umgebenden Mediums in Schwebe gehalten werden.
16. Verfahren nach Anspruch 1 bis 15 dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Kügelchen eine Hülle aufweisen, die den Kern und somit das verkapselte Material vollständig umschließt.
17. Verfahren nach Anspruch 1 bis 16 dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle der beschichteten Kügelchen aus einer oder mehrerer radial angeordneten Schichten besteht.
18. Verfahren nach Anspruch 1 bis 17 dadurch gekennzeichnet, dass Schichten der Hülle Bereiche unterschiedlicher Dichte sein können.
19. Verfahren nach Anspruch 1 bis 18 dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Kügelchen ungetrocknet, also feucht gelagert und verwendet werden können.
20. Verfahren nach Anspruch 1 bis 19 dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Kügelchen gefriergetrocknet werden können.
21. Verfahren nach Anspruch 1 bis 20 dadurch gekennzeichnet, dass die beschichteten Kügelchen luftgetrocknet werden können.
22. Verfahren nach Anspruch 1 bis 21 dadurch gekennzeichnet, dass zum Füllen und/oder Beschichten eingesetzten Lösungen entweder als Konzentrate oder gebrauchsfertig, in verdünnter Form verwendet werden.

23. Anlage nach Anspruch 1, die nach einem Verfahren nach Anspruch 1 bis 22 arbeitet, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere der folgenden Hauptkomponenten aufweist:

- Misch-/Emulgierbehälter für den mit Wasser nicht mischbaren Grundstoff und das zu immobilisierende Material (EG)
- Mischbehälter für die Reaktionslösungen (WG)
- Vorratsbehälter für das Fällreagens (FB)
- Vorratsbehälter für ein Umhüllungsreagens (A)
- Vorratsbehälter für eine Waschlösung vorzugsweise Detergenz (E)
- Vorratsbehälter für die Beschichtungspolymere (PK1, PK2, PA1, PA2, PA3)
- Reaktions- Emulgiergefäß für die Herstellung der Partikel (FR)
- Reaktionsgefäß für die Beschichtung und Abtrennung der umhüllten Partikel (BTR)
- Vorrichtung zum Trocknen der beschichteten Kügelchen
- Wärmetauscher zum Temperieren der Reaktionsgefäße (WT1, WT2,)
- Pumpen (P1, P2, P3, P4) und Ventile (V1, V2,...) zum Befüllen und Entleeren der Reaktionsgefäße, sowie Kugelhähne (KH1, KH2, KH)
- Pneumatische Ventile und Komponenten
- Heiz- / Kältethermostate

24. Anlage nach Anspruch 23 dadurch gekennzeichnet, dass sie gemäß Fig. 1 arbeitet und/oder ihre Komponenten gemäß Fig. 1 angeordnet und/oder miteinander verbunden sind,

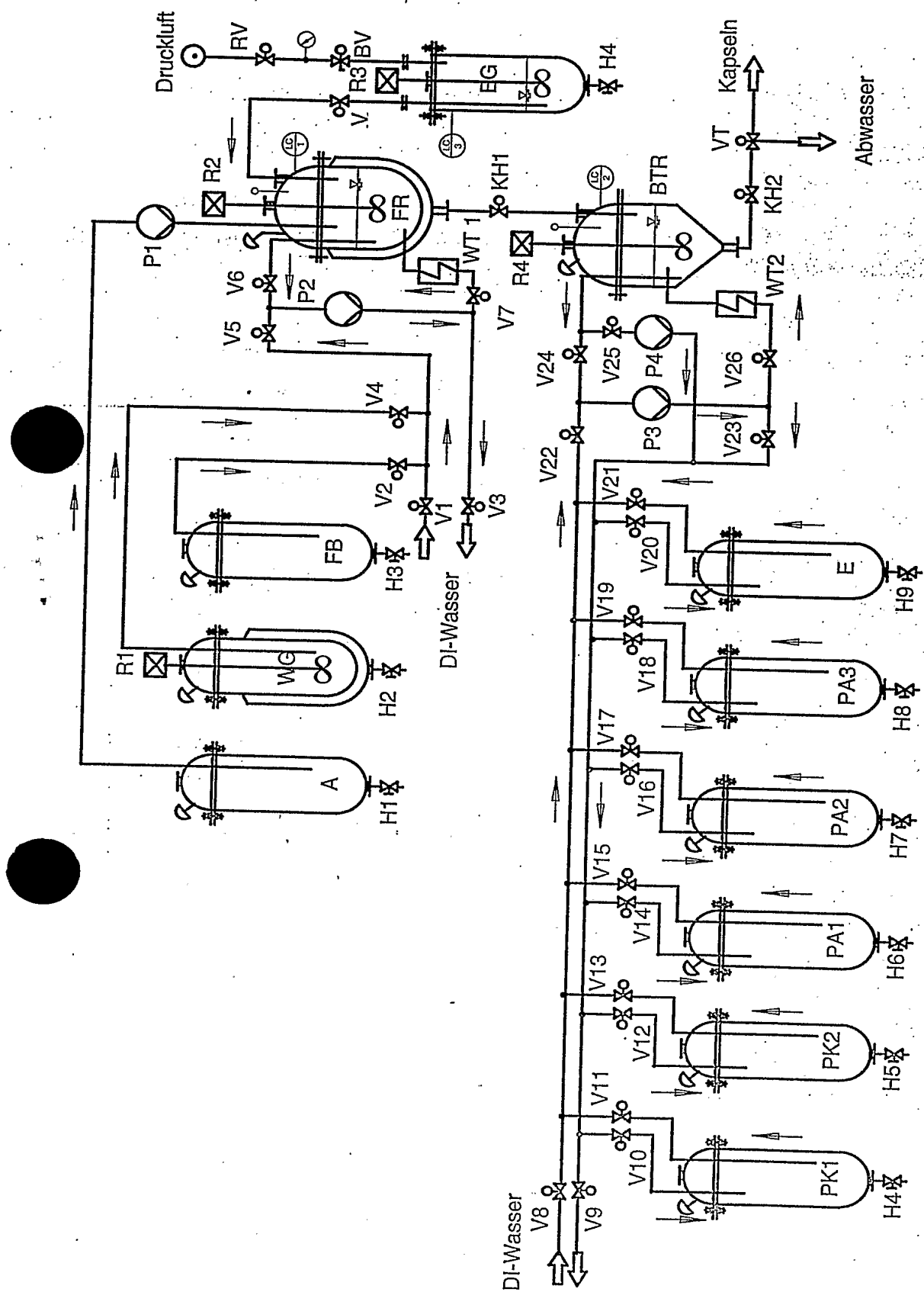


Fig. 1